

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

**0 229 561**  
**A1**

(12)

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 86402756.0

(51) Int. Cl. 4: **A61K 9/50**, **A61K 7/00**,  
**A61K 31/07**

(22) Date de dépôt: 10.12.86

Revendication pour l'Etat contractant suivant: AT.

(30) Priorité: 11.12.85 FR 8518362

(43) Date de publication de la demande:  
22.07.87 Bulletin 87/30

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **MOET-HENNESSY RECHERCHE**  
50 rue de Seine  
F-92700 Colombes(FR)

(72) Inventeur: **Meybeck, Alain**  
20ter, rue de Bezons  
F-92400 Courbevoie(FR)

Inventeur: **Michelon, Philippe**  
8 rue Valentin Häury  
F-75015 Paris(FR)

Inventeur: **Montastier, Christiane**  
10 rue Marguerite  
F-78600 Maisons-Lafitte(FR)

Inventeur: **Redziniak, Gerard**

101 rue des Fauvettes  
F-45590 Saint-Cyr-en-Val(FR)

(74) Mandataire: **Durand, Yves Armand Louis et al**  
Cabinet Z. Weinstein 20, Avenue de  
Friedland  
F-75008 Paris(FR)

(54) **Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes contenant un rétinoïde ou un analogue structural dudit rétinoïde tel qu'un caroténoïde.**

(57) L'invention concerne une composition à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes. Cette composition est caractérisée en ce que les phases lamellaires lipidiques hydratées ou les liposomes contiennent un rétinoïde ou un analogue structural du rétinoïde, tel qu'un caroténoïde.

Ces compositions sont plus efficaces contre l'acné et moins irritantes pour la peau. Elles sont donc utilisées comme composition pharmaceutique, notamment dermatologique ou cosmétique.

EP 0 229 561 A1

**"Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes contenant un rétinoïde ou un analogue structural dudit rétinoïde tel qu'un caroténoïde"**

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques, ou cosmétiques, à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes contenant un rétinoïde ou un analogue structural dudit rétinoïde tel qu'un caroténoïde.

Il est bien connu que certains rétinoïdes, tels que la trétinoïne, sont utilisés en thérapeutique, en particulier dans le traitement contre l'acné.

La trétinoïne ou ses homologues, tels que l'acide 13-cis-rétinoïque ou l'étrétinate constituent des médicaments les plus utilisés à l'heure actuelle dans le traitement de l'acné. On connaît également l'action anti-acnéique des caroténoïdes. Diverses formes galéniques ont été proposées parmi lesquelles la plus active est basée sur une solution alcoolique de la trétinoïne destinée à l'administration locale. On peut citer à ce propos un médicament ayant la dénomination commerciale ABEREL®. Il existe diverses formulations de ABEREL à 0,025%, 0,05% et 0,1% de trétinoïne. L'excipient est à base d'alcool éthylique à 95°. Les effets de la trétinoïne sont résumés dans le dictionnaire VIDAL, "Spécialités Pharmaceutiques Françaises", notamment dans l'édition 1985, et des commentaires plus complets peuvent être obtenus à partir de l'article de Lorraine Kligman et al publié dans "the Journal of investigative Dermatology, volume 73, no. 5, partie I, pages 354-358, publié en 1979, avec une expérimentation sur la peau de souris Hairless Rhino qui est le modèle le plus approprié pour l'expérimentation relative à l'inhibition des comédons. Dans cet article Kligman souligne que la trétinoïne a de plus un effet positif pour faire disparaître les plis et rides de la peau de la souris Hairless rhino.

Il existe également des médicaments destinés à l'administration orale contenant des rétinoïdes tels que l'acide 13-cis-rétinoïque ou l'étrétinate, pour le traitement des acnés graves, du psoriasis et autres troubles sérieux de la kératinisation.

L'inconvénient majeur de la trétinoïne est, par voie générale, sa toxicité systémique (téatogénicité, et des effets indésirables dus à l'hypervitaminose A), et par voie locale, son action irritante pouvant nécessiter dans certains cas l'arrêt du traitement. On souligne dans le Dictionnaire VIDAL que cette action caractérisée par un érythème sec, légèrement cuisant, siègeant surtout au niveau de la région péribuccale et du cou, est directement liée à l'activité du produit, mais qu'elle disparaît toutefois lorsque l'on espace les applications.

D'après certains auteurs, la toxicité systémique de la trétinoïne, même par voie locale, est un facteur limitant pour son utilisation (voir avant dernier paragraphe page 357 de l'article susmentionné).

Ainsi, il apparaît que l'effet irritant de la trétinoïne est lié directement à l'activité de celle-ci.

On peut observer en outre que l'on indique que les formes ABEREL®, en excipient classiques, en solution à 0,2% et 0,3%, qui sont fortement dosées en trétinoïne, sont contre indiquées dans l'acné et réservées au traitement des troubles de la kératinisation.

Enfin, la solution alcoolique utilisée dans la forme ABEREL® dosée à 0,025% s'avère aussi présenter un effet irritant.

Dans une autre application thérapeutique, on peut citer le brevet US Albert Kligman No. 3 856 934 relatif à une composition pour la dépigmentation de la peau contenant de la trétinoïne (également dénommée vitamine A acide ou encore acide trans-rétinoïque).

Lorraine Kligman et al décrivent encore dans la revue "Connective tissue research, 1984, volume 12, pages 139-150 que la trétinoïne à une dose de 0,05%, appliquée pendant 5 et 10 semaines, stimule les fibroblastes et favorise la réparation des dommages causés par une irradiation ultraviolette. Ainsi, Kligman révèle dans cet article que la trétinoïne a une activité favorisant la formation d'une zone de reconstruction subépidermique, ce qui est considéré comme étant favorable pour "rajeunir" l'épiderme.

Ainsi, la présente invention a pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle formulation thérapeutique d'agents actifs comprenant des rétinoïdes, caroténoïdes ou des composés à structure chimique analogue, permettant de potentialiser leur efficacité tout en diminuant leurs effets toxiques, notamment l'effet irritant sur la peau lors de l'application locale de certains.

La présente invention permet pour la première fois de résoudre ce nouveau problème technique.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention fournit une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, caractérisée en ce que lesdites phases lamellaires lipidiques hydratées ou lesdits liposomes contiennent, à titre d'agent actif, un rétinoïde, ou un analogue structural dudit rétinoïde, tel qu'un caroténoïde, ledit agent actif étant présent en une quantité efficace.

Selon un mode de réalisation particulier, les rétinoïdes sont avantageusement choisis parmi la trétinoïne ou ses dérivés notamment, sels ou esters ; l'acide 13-cis -rétinoïque ou ses dérivés, notamment sels ou esters ; la vitamine A ou ses esters tels que acétate, propionate, palmitate ou stéarate ; l'étrétinate. D'autre part le caroténoïde précité est de préférence choisi parmi le groupe consistant de l' $\alpha$  ou  $\beta$  carotène, le  $\gamma$  - carotène ou le  $\delta$  -carotène.

Selon un mode de réalisation préféré, la teneur en poids de la trétinoïne relativement à la composition totale est de  $10^{-6}$  à  $10^{-3}$ , de préférence  $5.10^{-6}$  à  $10^{-4}$ .

Naturellement, les phases lamellaires lipidiques hydratées ou les liposomes précités peuvent également contenir d'autres substances hydrophobes telles que des stérols (sitostérol, cholestérol, stigmastérol, etc...), comme cela est habituel et a été décrit dans FR-A-2 521 565.

On peut combiner l'agent actif précité avec d'autres agents thérapeutiquement, dermatologiquement ou cosmétiquement actifs. Ainsi, il est possible de combiner cet agent actif avec un agent actif complémentaire ou secondaire incorporé soit dans ladite couche lipidique du liposome, et dans ce cas sa quantité ne devra pas excéder 40% en poids de la totalité de la phase lipidique, soit dans la phase aqueuse, en fonction de leur solubilité. Cet agent actif complémentaire peut être en particulier choisi parmi l'érythromycine, la clindamycine, le métronidazole, ou un autre agent antibiotique ou antiseptique où les dérivés des composés précités, notamment les esters. Dans ce cas, la teneur en cet agent actif complémentaire peut atteindre 4% pour l'érythromycine, 2% pour la clindamycine ou 2% pour le métronidazole, en poids par rapport à la composition totale. Ainsi, les concentrations habituelles en ces agents actifs complémentaires peuvent être utilisées en combinaison avec l'agent actif principal précité. Une combinaison particulièrement efficace consiste en une concentration de  $5.10^{-5}$  en trétinoïne avec 1% d'érythromycine.

Il est également avantageux, et dans certains cas très important, d'ajouter à la phase lipidique un antioxydant, dans les proportions habituelles de leur utilisation, tel que l' $\alpha$  -tocophérol, le B.H.T. ou le TBHQ. Il est en outre encore avantageux d'ajouter à la phase aqueuse des antioxydants hydrosolubles tels que l'acide ascorbique, le sulfite de sodium, le bisulfite de sodium, l'EDTA et des stabilisants tels qu'acide citrique, histidine dans les proportions habituelles de leur utilisation. On peut aussi prévoir la présence d'un composé constituant un filtre ultra-violet.

De préférence, la proportion du rétinoïde ou de son analogue structural comme le caroténoïde, dans la phase lipidique constituant la bicouche des phases lamellaires ou liposomes n'est pas critique et peut atteindre 40% en poids. De préférence, cette proportion est comprise en  $10^{-4}\%$  et 10%, encore de préférence entre 0,01% et 5%.

Les phases lamellaires lipidiques hydratées ou liposomes selon l'invention contenant un ou plusieurs des divers constituants cités plus haut, peuvent être avantageusement soumis à une lyophilisation, selon les techniques habituelles, pour donner une poudre lipidique. Ladite poudre, qui peut être conservée longtemps dans cet état sans aucune altération, est dispersée dans un milieu aqueux approprié, en vue de son utilisation, afin de préparer une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon l'invention.

Cette composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétologique selon l'invention peut être formulée pour traiter les différentes formes d'acné, l'hyperkératose, le psoriasis, et autres troubles de la kératinisation, pour lutter contre le vieillissement cutané actinique dû par exemple à des expositions répétées au soleil, contre le vieillissement cutané chronologique, pour atténuer ou supprimer les taches pigmentaires cutanées, pour favoriser une cicatrisation, pour la reconstitution des micro-vaisseaux sanguins notamment dans le derme et pour favoriser la stimulation de la pousse des cheveux. Cette composition peut également être préparée sous une forme appropriée pour l'administration orale, en particulier pour le traitement des différentes formes d'acné, l'hyperkératose, le psoriasis.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lumière de la description explicative qui va suivre donnant plusieurs exemples donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention, et rapportant les résultats des évaluations d'activité, d'hyperacanthose et d'irritation. La figure annexée représente l'activité comédolytique en fonction de la concentration en vitamine A acide soit contenue dans les liposomes (courbe L-o-o-o) soit dans l'alcool (courbe-A-Δ-Δ-Δ). Les pourcentages sont donnés en poids sauf indication contraire.

#### Exemple 1.

### Préparation de suspensions de liposomes contenant de la trétinoïne.

On dissout dans 30 ml de dichlorométhane, 2 g de lécithine de soja, 0,1g de trétinoïne en présence d'un antioxydant lipophile, par exemple 0,006g d' $\alpha$  tocophérol.

5 La solution obtenue peut être traitée pour obtenir une suspension de liposomes par le procédé d'évaporation en récipient rotatif bien connu et qui consiste à déposer une couche lipidique dans le ballon de l'évaporateur rotatif par évaporation du solvant, puis ajouter de l'eau ou une solution aqueuse appropriée.

On peut également utiliser la technique dite de la phase inverse décrite dans le document FR-A-2  
10 399242.

Cependant, on préfère atomiser la solution obtenue à 65°C, comme décrit dans le document FR-A-2521565 de manière à produire une fine poudre que l'on disperse dans 200 ml d'une solution aqueuse tamponnée à pH 7,5 environ. Généralement on utilise une solution contenant 0,8% en NaCl et 1,5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, dite "tampon phosphate", additionnée d'un stabilisateur antioxydant tel que de l'acide ascorbique  
15 à la concentration de 0,05%.

On obtient ainsi, après homogénéisation soit aux ultra-sons, soit dans un homogénéisateur sous pression, par exemple selon le procédé décrit dans le document FR-A-2 534 487, ladite suspension de liposomes dans laquelle la concentration en trétinoïne est d'environ  $5 \cdot 10^{-4}$  et la concentration en lécithine est de 1%.

20 On observera qu'on peut ainsi réaliser diverses dilutions en modifiant la quantité de trétinoïne ajoutée au départ ou en augmentant le volume de la solution de dispersion, ce qui constitue un procédé aisé de préparation de diverses concentrations en trétinoïne.

### 25 Exemple 2.

#### Utilisation de compositions conformes à l'exemple 1 pour constituer une composition pharmaceutique ou cosmétique.

30 On vérifie l'utilisation de la composition de l'exemple 1 à titre de composition pharmaceutique ou cosmétique en effectuant les expérimentations in vivo suivantes, sur la souris hairless Rhino.

#### A - Activité comédolytique

35 Pour étudier l'activité comédolytique sur la souris hairless Rhino, on utilise des suspensions de liposomes à 3% en lécithine et différemment dosées en trétinoïne, respectivement  $10^{-6}$  ;  $5 \cdot 10^{-4}$  ;  $10^{-5}$  ;  $5 \cdot 10^{-5}$  ;  $10^{-4}$  ;  $10^{-3}$  ;  $3 \cdot 10^{-3}$ .

On prépare des solutions de même concentration en trétinoïne, dans de l'alcool à 95° contenant 5% de polyéthylène glycol 400.  
40

On prépare également des solutions témoins, une première solution témoin ne contenant que des liposomes à 3% en lécithine sans trétinoïne, une deuxième composition ne contenant que de l'alcool à 95° avec 5% de polyéthylène glycol 400.

Chacune de ces compositions est appliquée journalièrement pendant 3 semaines sur la zone scapulaire des souris hairless Rhino à la dose de 0,1ml.  
45

A la fin de cette période, les animaux sont sacrifiés et des biopsies sont effectuées sur la zone d'application. Un examen de microscopie optique couplé à un analyseur d'image, permet de quantifier les coupes par la mesure du diamètre du comédon (D) et de son orifice (d). Cette méthode de mesure de l'activité comédolytique est conforme à celle décrite par Claude BONNE et al. dans International Journal of  
50 Cosmetic Science 3,23-28 (1981).

Ainsi, pour chaque animal, la moyenne du rapport  $r=d/D$  permet de caractériser l'activité comédolytique de la composition. On procède de manière habituelle en utilisant une composition conforme à l'invention contenant de la trétinoïne dans les liposomes (composition L) en comparaison avec une composition de comparaison selon laquelle la trétinoïne est contenue dans une solution alcoolique -  
55 (composition A). A titre de solution témoin on utilise une solution témoin contenant des liposomes à 3% de lécithine. Les résultats obtenus font l'objet des courbes A (composition A) et L (composition L) de la figure annexée, ainsi que du tableau I ci-dessous.

Pour obtenir le rapport  $r = d/D$  précité la procédure a été modifiée par rapport à celle décrite par Claude BONNE en comptant tous les comédons existant ou potentiels pour une longueur donnée de l'épiderme. Ainsi, on fait la moyenne de tous les  $d/D$  de chaque comédon en incluant la valeur  $d/D = 1$  pour les comédons ouverts qui tendent à disparaître à l'observation.

5 Pour les solutions témoins, on n'observe pas d'activité comédolytique significative.

TABLEAU I  
ACTIVITE COMEDOLYTIQUE

Concentration VITAMINE A Acide (trétinoïne)	dans Liposome $r = d/D$	dans l'alcool à 95° + 55% PEG 400 $r = d/D$
témoin	0,58	0,64
$10^{-6}$	0,64	
$5 \cdot 10^{-6}$	0,88	
$10^{-5}$	0,95	0,67
$5 \cdot 10^{-5}$		0,85
$10^{-4}$	0,98	0,93

40 PEG = Polyéthylène glycol

A partir des courbes de la figure 1, on peut observer que la dose  $10^{-5}$  de la trétinoïne contenue dans des liposomes entraîne une activité comédolytique maximale qui n'est atteinte qu'à la dose  $10^{-4}$  de trétinoïne en solution alcoolique. La formulation de la trétinoïne dans les liposomes ou phases lamellaires lipidiques hydratées est donc dix fois plus active.

Il est à remarquer que le modèle animal (souris Hairless Rhino) est notablement plus sensible que l'homme, c'est-à-dire que l'activité maximale est atteinte à une concentration plus basse.

D'autre part, le seuil d'efficacité chez la souris hairlesse Rhino est à  $5 \times 10^{-6}$  en trétinoïne contenue dans les liposomes selon l'invention alors qu'elle n'est qu'à  $5 \times 10^{-5}$  en solvant alcoolique.

Ainsi, l'invention permet de potentialiser l'activité de la trétinoïne en l'incorporant dans des liposomes ou des phases lamellaires lipidiques plus ou moins hydratées.

Nous allons voir maintenant les résultats obtenus en ce qui concerne l'hyperacanthose.

55

## B. Hyperacanthose

On sait que la trétinoïne augmente la mitose des cellules de la membrane basale de l'épiderme, ces cellules montent ensuite vers la couche cornée et produisent l'hyperacanthose.

5 L'hyperacanthose (H) est déterminée sur les coupes ayant servi à l'évaluation de l'activité comédolytique. On mesure au moyen de l'analyseur d'images l'augmentation H de l'épaisseur  $e$  de l'épiderme des animaux traités par rapport aux animaux témoins, la solution témoin étant la solution à base de liposomes à 3% de lécithine.

L'évaluation de l'hyperacanthose est obtenue à partir de la formule suivante :

10

$$H = \frac{e^t - e^o}{e^o}$$

15

dans laquelle  $e_t$  est l'épaisseur de l'épiderme des animaux traités et  $e_o$  celle des animaux témoins.

On obtient les résultats répertoriés au tableau II ci-dessous.

20

25

30

35

40

45

50

55

Tableau II.

Hyperacanthose

Concentration en trétinoïne	<u>LIPOSOMES</u>			<u>ALCOOL</u>		
	0	$10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	0	$10^{-3}$	$310^{-3}$
Epaississement						
$H_1$ (8 jours)	50,7	88,5	85,3	14,3	59,45	58,1
$H_2$ (16 jours)	45	37,7	41,8	19,8	78,8	80,5
$H = \frac{H_1 + H_2}{2}$	47,85	63,1	63,55	17,05	69,125	69,3

P.S. : on a répertorié les valeurs obtenues après 8 jours et après 15 jours de traitement, en donnant ensuite la valeur moyenne.

On observe que la trétinoïne contenue dans les liposomes aboutit beaucoup plus rapidement en huit jours seulement, à un épaissement de l'épiderme, ce qui est bénéfique pour le traitement des comédons alors que la trétinoïne en solution alcoolique ne provoque cet effet qu'au bout d'une quinzaine de jours.

D'autre part, on observe également que dans le cas des liposomes, après 16 jours, l'épaississement de l'épiderme diminue, ce qui est également favorable.

### 5 C. L'irritation

L'irritation est étudiée chez le lapin, qui constitue un modèle mieux adapté que la souris Rhino pour ce phénomène.

Une application quotidienne des produits à tester est effectuée à la dose de 0,03 ml/cm<sup>2</sup> en patch  
10 ouvert sur le flanc droit de chaque lapin d'un groupe de six, le flanc gauche servant de témoin. La durée de traitement est de 2 semaines à raison de 5 jours par semaine. (soit 10 jours de traitement).

On effectue une lecture microscopique chaque jour, conformément au protocole sur les tests d'irritation paru au Journal Officiel en Février 1982. On note l'érythème et l'oedème de 0 à 4.

L'indice I d'irritation est la moyenne des sommes des notes érythème + oedème par jour d'application  
15 et par animal, selon la formule suivante :

$$I = \frac{\sum \text{érythème} + \sum \text{oedème}}{60}$$

Lorsque l'indice I d'irritation obtenu est  $\leq$  à 0,5, on considère que la composition ou le produit de traitement est non irritant ;

25 lorsque I est compris entre 0,5 et 2, on considère que le produit ou la composition est faiblement irritant ;

lorsque I est supérieur à 2 et  $\leq$  à 5, on considère que le produit ou la composition est irritant ;

lorsque I est supérieur à 5, on considère que le produit ou la composition est très irritant.

Les résultats obtenus sont répertoriés au tableau III page 22.

On observe que le phénomène d'irritation n'apparaît qu'en se plaçant à des concentrations plus élevées  
30 que dans l'étude de l'activité comédolytique. Les concentrations testées ont été choisies en fonction des résultats de l'activité comédolytique, en se plaçant donc à un facteur de 10 de différence en concentration pour effectuer une comparaison de l'irritation à activité comédolytique égale, ce qui est déterminant pour le praticien.

On observe que dans ces conditions les deux valeurs de l'irritation obtenues pour les liposomes sont  
35 nettement inférieures à celles obtenues pour la solution alcoolique.

Bien entendu, à la différence de l'étude sur l'activité comédolytique où la quantification action-dose est nette et précise, l'évaluation de l'irritation est plus fluctuante et on n'obtient qu'une tendance globale.

On peut donc dire que l'incorporation de la trétinoïne dans les liposomes permet d'obtenir le même  
résultat sur le traitement des comédons, avec 10 fois moins de produit, sans pour cela augmenter les effets  
40 irritants, voire même, elle tend à les diminuer.

De plus, le fait de pouvoir traiter les affections cutanées telles que l'acné avec des doses dix fois plus  
faibles de trétinoïne diminue d'autant le risque de toxicité de la trétinoïne souvent liée à la dose. En effet,  
de nombreuses publications décrivent la toxicité de la trétinoïne et de ses homologues structuraux (C.E.  
Orfanos et al., Hautarzt Juin 1981, 32 (6), pages 275 -280 ; J.M. Wishart et al. New Zealand Med. J. Oct 28  
1981, 94 (694) pages 307-308). Ce sont, outre l'irritation déjà mentionnée : l'hypervitaminose A se  
45 traduisant notamment par prurit généralisé, perte de cheveux (C.E. Orfanos déjà cité), des tumeurs osseuses (exostoses) (P.E. Pochi, New England J. Med., Apr. 28 1983, 308 (17) pages 1024 -1025), la sécheresse des muqueuses, notamment des lèvres (C.E. Orfanos déjà cité), des dermatoses allergiques (C. Romaguera et al., Contact dermatitis Oct. 1980, 6 (6) P. 442) une teratogénicité mise en évidence chez  
50 l'animal (L. Newell-Morris et al., Teratology Aug. 1980, 22 (1) p. 87 -101 ; A.G Hendrickx et al, teratology Aug 1980, 22 (1) pages 13 -22 ; I.M. Taylor et al, teratology Apr. 1980 21 (2) pages 193 -7)

Ainsi, les résultats des expérimentations in vivo rapportés ci-dessus permettent de conclure que les  
compositions selon l'invention dans lesquelles la trétinoïne est incorporée dans des liposomes, ou dans des  
phases lamellaires lipidiques hydratées, sont utilisables pour préparer des compositions pharmaceutiques  
ou cosmétiques, particulièrement dans le traitement local de l'acné à des doses situées en dessous du  
55 seuil d'activité en milieu alcoolique, tout en ne provoquant pratiquement pas de phénomène d'irritation.



Autrement dit, l'incorporation de la trétinoïne dans des liposomes ou phases lamellaires lipidiques hydratées a abouti à une potentialisation particulièrement inattendue à des doses très faibles de  $5 \cdot 10^{-6}$  à  $10^{-4}$ , sans potentialiser pour autant le phénomène d'irritation, contrairement à ce qui pouvait être attendu par un homme du métier puisque l'irritation était considérée comme directement liée à l'activité. Ainsi, il est possible de diminuer la dose pour une activité comédolytique équivalente, en abaissant de manière radicale le risque de phénomène d'irritation.

### Exemple 3. Composition dermatologique

70

On prépare selon le mode préféré de l'exemple 1 une suspension de liposomes contenant :

Trétinoïne 0,005 g

Lécithine de soja hydrogénée 5 g

Sitostérol 0,5 g

75

$\alpha$ -tocophérol 0,005 g

Solution aqueuse tamponnée contenant des antioxydants et des conservateurs; qsp 50g

Ladite suspension est ensuite mélangée à 50 g de gel de Carbopol 940® à 1,25%.

Cette composition finale sous forme de gel est indiquée dans le traitement de l'acné en application quotidienne sur la zone de la peau à traiter.

20

### Exemple 4. Composition dermo-cosmétique

On opère comme dans l'exemple 3, avec la composition suivante :

25

Trétinoïne 0,001 g

Lécithine de soja hydrogénée 1,0 g

Cholestérol 0,1 g

$\alpha$ -Tocophérol 0,003 g

Le gel obtenu est utilisé pour le soin des peaux acnéiques.

30

### Exemple 5. Composition dermatologique

A la suspension de liposomes de l'exemple 3, on mélange une quantité égale de gel de Carbopol 940® à 1,25% contenant des conservateurs, des antioxydants et un filtre ultra-violet A+B, aux concentrations habituelles.

Ce gel peut être employé pour le traitement de l'élastose solaire.

40

### Exemple 6. Composition dermo-cosmétique

On réalise une suspension de liposomes selon l'exemple 1, contenant :

Trétinoïne 0,002 g

Lécithine de soja hydrogénée 10,00 g

45

Sitostérol 1,4 g

$\alpha$ -tocophérol 0,06 g

"Tampon phosphate" contenant antioxydants et conservateurs qsp 100 g

Cette suspension est mélangée à 125 g de gel de carbopol 940® à 1,25%.

Le gel obtenu est émulsionné avec 50 g d'une phase huileuse à base de perhydrosqualène contenant un filtre ultraviolet A+B et un parfum.

50

L'émulsion gélifiée obtenue est utilisée pour la régénération de la peau du visage ou du corps, et comme agent de restructuration dermique ou cicatrisant.

55

Exemple 7. Composition dermatologique lyophilisée

On réalise une suspension de liposomes selon l'exemple 1 de composition suivante :

- Trétinoïne 0,005 g  
 5 Lécithine de soja hydrogénée 5 g  
 Sitostérol 0,5 g  
 B.H.T. 0,005 g  
 "Tampon phosphate", qsp 100 g  
 à laquelle on ajoute 5 g de glucose dans la phase aqueuse comme adjuvant de lyophilisation.  
 10 Cette suspension est lyophilisée.  
 Au moment de l'emploi, on mélange 1 g du lyophilisat avec 20 ml d'eau distillée stérile, en présence de conservateurs hydrosolubles usuels.  
 La suspension extemporanée peut être utilisée dans le traitement de l'acné, des hyperkératoses ou de l'élastose solaire.

15

Exemple 8. Composition dermo-cosmétique lyophilisée

- On prépare un lyophilisat selon l'exemple 7 en employant 0,001 g de trétinoïne seulement.  
 20 La suspension préparée au moment de l'emploi peut être utilisée pour le traitement des peaux acnéiques, des peaux rêches ou des peaux ridées.

Exemple 9. Composition dermatologique

- 25 On prépare selon l'exemple 3 un gel de composition suivante :  
 Trétinoïne 0,005 g  
 Lécithine de soja 5,0 g  
 Sitostérol 0,5 g  
 30 Erythromycine 1,0 g  
 $\alpha$ -tocophérol 0,003 g  
 Excipients pour gel, qsp 100 g  
 On notera que, dans le cas présent, l'érythromycine est introduite dans la solution organique de dichlorométhane, avant l'atomisation.  
 35 Le gel obtenu est utilisé dans le traitement de l'acné.

Exemple 10. Composition dermatologique

- 40 On prépare selon l'exemple 1 une poudre lipidique, atomisée contenant :  
 Trétinoïne 0,005 g  
 Lécithine 1,0 g  
 Sitostérol 0,1 g  
 $\alpha$ -tocophérol 0,003 g  
 45 Celle-ci est dispersée dans un "tampon phosphate" contenant 1% de chlorhydrate de clindamycine, ainsi que des antioxydants, qsp 100 g.  
 On obtient une suspension de liposomes qui contiennent du chlorhydrate de clindamycine dans la phase aqueuse encapsulée.  
 Cette suspension peut être lyophilisée, dans ce cas, on ajoute préalablement 100 ml d'une solution  
 50 aqueuse de glucose à 10%.  
 Au moment de l'emploi, on mélange 1g du lyophilisat avec 20 ml d'eau distillée stérile, en présence de conservateurs hydrosolubles usuels.  
 La suspension extemporanée est utilisée avantageusement dans le traitement de l'acné.

55

Exemple 11. Composition dermatologique

On prépare un gel selon l'exemple 3, toutefois la solution aqueuse tamponnée contient de l'hydroquinone.

5 La composition de la suspension de liposomes, avant mélange avec le gel de Carbopol 940® est la suivante:

Trétinoïne 0,005 g

Lécithine de soja hydrogénée 5,0 g

Sitostérol 0,5 g

10 Antioxydant liposoluble 0,2 g

Hydroquinone 3,0 g

Sulfite de sodium 0,4 g

Acide ascorbique 0,5 g

"Tampon phosphate" qsp 50 g

15 Le gel sera utilisé en application topique pour le traitement des taches pigmentaires.

Exemple 12. Composition dermo-cosmétique

20 On opère selon l'exemple 11, mais en diminuant les proportions de trétinoïne et d'hydroquinone.

La composition finale du gel est la suivante:

Trétinoïne 0,001 g

Lécithine de soja hydrogénée 5,0 g

Sitostérol 0,5 g

25 Antioxydant liposoluble 0,2 g

Hydroquinone 2,0 g

Sulfite de sodium 0,4 g

Acide ascorbique 0,5 g

Gel de Carbopol 940R® à 1,25% qsp 100 g

30 Ce gel est utilisé en application sur les taches pigmentaires de la peau, telles que les taches dites de vieillesse, pour les faire disparaître ou tout au moins les atténuer.

Exemple 13. Composition dermo-cosmétique

35

On prépare une suspension de liposomes selon l'exemple 1 de composition suivante :

Trétinoïne 0,0005 g

Lécithine de soja 0,5 g

Cholestérol 0,05 g

40  $\alpha$ -tocophérol 0,0003 g

Excipients aqueux composés d'un "tampon phosphate" de conservateurs, d'antioxydants et d'extraits aqueux parfumés, qsp 100 ml

La suspension obtenue est une lotion utilisée pour favoriser la pousse des cheveux.

45

50

55

TABLEAU III.

## IRRITATION DE LA PEAU DE LAPIN APRES 15 JOURS DE TRAITEMENT

Composition	Valeur moyenne d'irritation						
	témoïn (0)	$5 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$
concentration en trétinoïne							
dans liposomes (invention)	2.34	NS	NS	2.67	3.24		
dans l'alcool +PEG (comparatif) 400 5%	1.08	NS	NS			3.13	3.95

N.S. = Non Significatif

Exemple 14. Composition dermatologique.

On prépare par atomisation, selon le mode préféré de l'exemple 1, une poudre A de composition suivante :

- 5 Trétinoïne 0,05 g
- Lécithine de soja hydrogénée 20,0 g
- Stéarate d'érythromycine 10,0 g
- Alpha-tocophérol 0,05 g

On prépare d'autre part, une solution aqueuse B de composition suivante :

- 10 Acétate d'ascorbyle 0,01 g
- E.D.T.A. 0,01 g
- Saccharose 5,0 g
- Glycine 2,5 g
- Eau q.s.p. 100,0 g

- 15 1 g de la poudre A est ensuite dispersée dans 100 g de solution B sous agitation magnétique pendant 2 heures à température ambiante.

Il se forme une suspension de liposomes qui est ensuite homogénéisée avec ultra-sons à 4°C pendant 10 minutes à la puissance de 200W. La taille moyenne des liposomes après cette homogénéisation est de 200 nanomètres.

- 20 La suspension de liposomes obtenue est ensuite lyophilisée à -40°C pour produire une poudre, qui peut être conservée en récipient fermé pendant plusieurs années.

En vue de son utilisation en dermatologie, cette poudre lyophilisée est agitée en présence d'un milieu aqueux approprié tel qu'un gel de Carbopol 940® de bonne viscosité (100 à 1000 centipoises environ). La proportion de poudre lyophilisée dans le gel est par exemple de 1%.

- 25 Ce gel obtenu de façon extemporanée, peut être utilisé en application quotidienne sur la peau pour le traitement de l'acné.

Exemple 15. Composition dermo-cosmétique.

30

On prépare un gel selon l'exemple 3 avec la composition suivante :

- Acétate de vitamine A 0,2 g
- Lécithine de soja hydrogénée 1,8 g
- B.H.T. 0,02g
- 35 Excipient pour gel, q.s.p. 100,0 g

Dans le présent exemple, l'acétate de vitamine A et le B.H.T. sont introduits dans la solution de dichlorométhane avant l'atomisation.

Le gel obtenu en application sur la peau, favorise le renouvellement de l'épiderme.

40

Exemple 16. Composition dermo-cosmétique.

On prépare un gel selon l'exemple 15, mais en remplaçant les 0,2 g d'acétate de vitamine A par 0,4 g de palmitate de vitamine A. La quantité de lécithine est de 1,6 g seulement.

- 45 Ce gel favorise également le renouvellement de l'épiderme.

Exemple 17. Composition dermo-cosmétique.

- 50 On prépare un gel selon l'exemple 3 avec la composition suivante.

Béta-carotène 0,2 g  
Lécithine de soja 1,8 g  
Alpha-tocophérol 0,002 g  
Excipient pour gel, q.s.p. 100,0 g

- 55 Le gel obtenu est émulsionné avec 100 g d'une phase huileuse à base de perhydrosqualène contenant du parfum.

L'émulsion gélifiée obtenue est utilisée pour préparer la peau avant l'exposition au soleil.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, caractérisée en ce que lesdites phases lamellaires lipidiques hydratées ou lesdits liposomes contiennent, à titre d'agent actif, un rétinol ou analogue structural dudit rétinol, tel qu'un caroténoïde.
2. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rétinol précité est choisi parmi le rétinol ou ses dérivés, notamment, sels ou esters ; l'acide 13-cis-rétinoïque ou ses dérivés
3. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le caroténoïde précité est choisi parmi l' $\alpha$  ou  $\beta$  -carotène ; ou le  $\gamma$  -carotène ou le  $\delta$  -carotène.
4. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le rétinol précité est le rétinol.
5. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon la revendication 4, caractérisée en ce que la concentration en rétinol par rapport à la composition totale est de  $10^{-6}$  à  $10^{-3}$ , de préférence de  $5 \cdot 10^{-6}$  à  $10^{-4}$ .
6. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la proportion du rétinol ou analogue structural dans la phase lipidique constituant la bicouche de la phase lamellaire lipidique précitée ou du liposome, peut atteindre 40% en poids, de préférence est comprise entre  $10^{-4}$  % et 10% et encore de préférence est de 0,01% à 5%.
7. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les phases lamellaires lipidiques hydratées précitées et/ou les liposomes précités contiennent en outre un agent actif complémentaire, en particulier choisi parmi l'érythromycine, la clindamycine, le métronidazole ou un autre agent antibiotique ou antiseptique, ou leurs dérivés, notamment les esters.
8. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, selon la revendication 7, caractérisée en ce que les phases lamellaires lipidiques hydratées précitées ou les liposomes précités contiennent le rétinol ou l'un de ses dérivés notamment, sels ou esters, en combinaison avec l'érythromycine ou l'un de ses dérivés dont la proportion peut atteindre 4% en poids par rapport à la composition totale, et se situe préférentiellement à 1% environ.
9. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon la revendication 7, caractérisée en ce que les phases lamellaires lipidiques hydratées ou les liposomes précités contiennent le rétinol ou l'un de ses dérivés notamment, sels ou esters, en combinaison avec la clindamycine ou l'un de ses dérivés dont la proportion peut atteindre 2% en poids par rapport à la composition totale.
10. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique, selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les phases lamellaires lipidiques hydratées ou les liposomes contiennent en outre des substances hydrophobes telles que des stérols, comme le squalol, le cholestérol, le stigmasterol.
11. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la phase lipidique de la phase lamellaire lipidique hydratée précitée ou du liposome précité contient un antioxydant tel que l' $\alpha$ -tocophérol jusqu'au plus 1% en poids, du B.H.T. ou du T.B.H.Q. ; et/ou la phase aqueuse contient un antioxydant hydrosoluble tel que l'acide ascorbique, le sulfite de sodium, le bisulfite de sodium, l'EDTA, avantageusement aussi des stabilisants tels que l'acide citrique, l'histidine.
12. Composition dermatologique ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient de préférence un composé constituant un filtre ultraviolet.
13. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique ou cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle est préparée à partir d'une poudre lipidique lyophilisée.
14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, préparée sous une forme appropriée pour application topique, en particulier pour le traitement des différentes formes d'acné, l'hyperkératose, le psoriasis, pour la lutte contre le vieillissement cutané actinique ou chronologique, pour la

suppression ou l'atténuation des taches pigmentaires cutanées, pour favoriser la cicatrisation, pour la reconstitution des micro-vaisseaux sanguins, notamment dans le derme; pour stimuler la pousse des cheveux.

- 15 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle est préparée sous une forme appropriée pour l'administration orale, en particulier pour le traitement des différentes formes d'acné, l'hyperkératose, le psoriasis.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: AT

- 10 1. Procédé d'obtention d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique à base de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, caractérisé en ce qu'on introduit un agent actif, constitué par un rétinoïde ou analogue structural dudit rétinoïde, tel qu'un caroténoïde dans une composition destinée à former lesdites phases lamellaires lipidiques hydratées ou lesdits liposomes qui contiendront ainsi ledit agent actif.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rétinoïde précité est choisi parmi la trétinoïne, ou ses dérivés, notamment sels ou esters; l'acide 13-cis-rétinoïque, ou ses dérivés, notamment sels ou esters, la vitamine A ou ses esters, l'étrétinate.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le carétonoïde précité est choisi parmi l' $\alpha$  ou  $\beta$  -carotène; ou le  $\gamma$  -carotène ou le  $\delta$  -carotène.
- 20 4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le rétinoïde précité est la trétinoïne.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la concentration en trétinoïne par rapport à la composition totale est de  $10^{-5}$  à  $10^{-3}$ , de préférence de  $5 \cdot 10^{-4}$  à  $10^{-4}$ .
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la proportion du rétinoïde ou analogue structural dans la phase lipidique constituant la bicouche de la phase lamellaire lipidique précitée ou du liposome, peut atteindre 40% en poids, de préférence est comprise entre  $10^{-4}$  % et 10% et encore de préférence est de 0,01% à 5%.
- 25 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on introduit dans la composition destinée à former les phases lamellaires lipidiques hydratées précitées et/ou les liposomes précités un agent actif complémentaire, en particulier choisi parmi l'érythromycine, la clindamycine, le métronidazole ou un autre agent antibiotique ou antiseptique ou leurs dérivés, notamment les esters.
- 30 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on introduit dans la composition destinée à former les phases lamellaires lipidiques hydratées précitées ou les liposomes précités la trétinoïne, ou l'un de ses dérivés, notamment sels ou esters, en combinaison avec l'érythromycine ou l'un de ses dérivés dont la proportion peut atteindre 4% en poids par rapport à la composition totale, et se situe préférentiellement à
- 35 1% environ.
9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on introduit dans la composition destinée à former les phases lamellaires lipidiques hydratées ou les liposomes précités la trétinoïne, ou l'un de ses dérivés, notamment sels ou esters, en combinaison avec la clindamycine ou l'un de ses dérivés dont la proportion peut atteindre 2% en poids par rapport à la composition totale.
- 40 10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on introduit en outre dans la composition destinée à former les phases lamellaires lipidiques hydratées ou les liposomes, des substances hydrophobes telles que des stérols, comme le sistostérol, le cholestérol, le stigmastérol.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la phase lipidique de la phase lamellaire lipidique hydratée précitée ou du liposome précité contient un antioxydant tel que l' $\alpha$  -tocophérol jusqu'au plus 1% en poids, du B.H.T. ou du T.B.H.Q.; et/ou la phase aqueuse contient un antioxydant hydrosoluble tel que l'acide ascorbique, le sulfite de sodium, le bisulfite de sodium, l'EDTA, avantageusement aussi des stabilisants tels que l'acide citrique, l'histidine.
- 45 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient de préférence un composé constituant un filtre ultraviolet.
- 50 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'elle est préparée à partir d'une poudre lipidique lyophilisée.
14. Procédé d'obtention d'une composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite composition est préparée sous une forme appropriée pour application topique, en particulier pour le traitement des différentes formes d'acné, l'hyperkératose, le psoriasis, pour la lutte contre le
- 55 vieillissement cutané actinique ou chronologique, pour la suppression ou l'atténuation des taches pigmentaires cutanées, pour favoriser la cicatrisation, pour la reconstitution des micro-vaisseaux sanguins, notamment dans le derme; pour stimuler la pousse des cheveux.

15. Procédé d'obtention d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle est préparée sous une forme appropriée pour l'administration orale, en particulier pour le traitement des différentes formes d'acné, l'hyperkératose, le psoriasis.

5

10

15

20

25

30

35

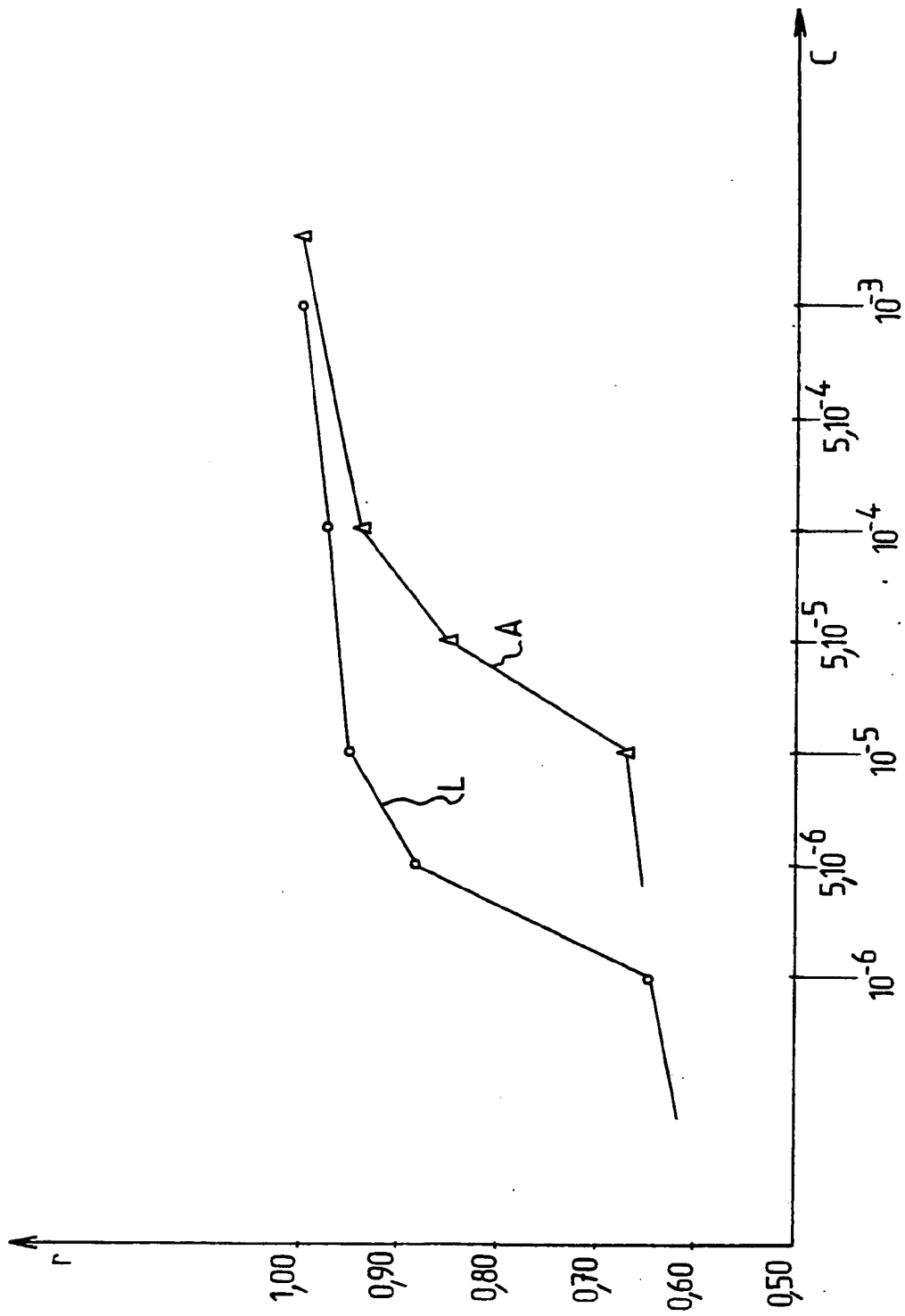
40

45

50

55







Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 86 40 2756

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 19, 8 mai 1978, page 171, résumé no 132362w, Columbus, Ohio, US; H.Y. YAMAMOTO et al.: "Carotenoid organization in membranes; Thermal transition and spectral properties of carotenoid-containing liposomes", & BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA 1978, 507(1), 119-27 * En entier *	1,3,6, 14,15	A 61 K 9/50 A 61 K 7/00 A 61 K 31/07
X,Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 13, 24 septembre 1984, page 246, résumé no. 106051m, Columbus, Ohio, US; S.S. BRODY: "Liposomes containing various carotenoids and chlorophyll: temperature-induced changes in their spectral properties", & PHOTOBIOCHEM. PHOTOBIOPHYS. 1984, 7(4), 205-19 * En entier *	1-9,11 -12,14 -15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)  A 61 K
Y	--- WO-A-8 503 225 (D. SAINT-LEGER)  * Page 7, ligne 28 - page 8, ligne 19; page 10, lignes 7-18; exemple 3; revendications *  --- -/-	1-5,7, 11,14-15	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 02-04-1987	Examineur BERTE M.J.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons  & : membre de la même famille, document correspondant	



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Page 2
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	WO-A-8 202 833 (G. BAZZANO)  * Page 4, alinéa 2 - page 6, alinéa 1; revendications *  -----	1-5, 7, 11, 14- 15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 02-04-1987	Examineur BERTE M. J.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons  & : membre de la même famille, document correspondant	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**